

приносяться до колінного сугло-

мація стовбура мозку беруть
анних струмів низької частоти
суглоба.

о В. И.— В сб.: Матер. Всес.
1965.

ер. физиотерапевтов и курор-

к. конфер. врачей Харьков-

и лет. физ. культуры, 1969,

никотина на условные и без-
авториф. дисс., Казань, 1943.
агнанных полей на организм

— Физiol. журнал АН УРСР,

иария, Казань, 1968, 98.

р мед. ин-та, 1961, 174.

В сб.: Тез. докл. VIII Укр.

ical practice, New York, 1952.

Надійшла до редакції
31.XII 1971 р.

УДК 577.150.5/577.17

ПРО РОЛЬ ЦИКЛІЧНОГО АМФ У СЕКРЕЦІЇ І МЕХАНІЗМІ ДІЇ ГОРМОНІВ

С. Г. Генес

Харківський інститут ендокринології і хімії гормонів

У нашому раніше опублікованому огляді [4] повідомлялось про роль ц.АМФ у секреції інсуліну під впливом адреналіну, АКТГ, глюкагону і теофіліну. Роль збільшення і зменшення кількості ц.АМФ велика не тільки в секреції інсуліну, але і в секреції ряду інших гормонів, а також у механізмі їх дії. Цей вплив ц.АМФ опосередкований зміною різних ферментних систем.

За останні роки зібрані численні дані про вплив ц.АМФ на різні ферментні системи та відповідні біохімічні процеси ряду органів і тканин [1]. Це стосується печінки, нирок, жирової тканини, скелетних і серцевих, а також гладких м'язів, матки, плаценти, сечового міхура, привушної залози, слизової оболонки шлунка, шкіри, мозку, легень, крові, а також ряду органів внутрішньої секреції. Ц.АМФ активує фосфорилазні системи в печінці, скелетному і серцевому м'язі, в надниркових залозах, матці, сечовому міхурі; фосфофруктокіназу, зокрема в серцевому м'язі, зворотно інактивує α -фруктокіназу, 1,6-дифосфатазу в нирках; стимулює перетворення більш активної глікогенсинтетази в менш активну її форму в м'язах і печінці; активує ліполітичні ферменти, фосфорилазу, дихання і окислення глюкози в жировій тканині; стимулює β -галактозидазу в *E. Coli*.

Ц.АМФ стимулює розслаблення м'язового фактора, викликає у собак ефекти, схожі з спостережуваними при застосуванні пірокатехінів; при внутрішньочеревному введенні — викликає у щурів сонливість; посилює, подібно інсуліну, перехід глюкози в ізолювану діафрагму щурів; сприяє вивільненню калію печінкою, активує тирозинамінотрансферазу; вивільнює ацетилхолін з нервових закінчень скелетних м'язів.

Ц.АМФ спричиняє певний вплив на вивільнення з полісом у безклітинних препаратах печінки щурів знову синтезованих поліпептидних ланцюгів. У цьому процесі ц.АМФ може замінити АТФ і ГТФ. Така властивість ц.АМФ дозволяє припустити його участь у гормональному контролі білкового синтезу на полісомах [49]. Додавання ц.АМФ до ізолюваних рогів матки збільшує синтез РНК [42].

Багатоманітність дії ц.АМФ на організм привернула увагу багатьох авторів до вивчення факторів, що збільшують або зменшують його кількість у різних органах і тканинах, до дослідження механізму його дії та вивчення його ролі в механізмі дії ряду гормонів та їх секреції.

Ц.АМФ утворюється з АТФ. Ця реакція каталізується аденіліциклазою [93], виявленою в мембрані клітин більшості досліджуваних тварин [23, 80]. Аденіліциклаза ж активується багатьма речовинами, гормонами, медіаторами. Так, у корі мозку і мозочку вона активується гістаміном, норадреналіном [50], хлористим калієм та деякими нуклеотидами [88]; у печінці і м'язах — катехоламінами [70] і особливо інтенсивно глюкагоном [60]; у тканинах плоских черв'яків — серотоніном [64]; в *B*-клітинах інсулярного апарату підшлункової залози — катехоламінами, глюкагоном, АКТГ і тиреотропним гормоном.

Кількість ц. АМФ залежить не тільки від активності аденіліциклазної системи, але й від активності фосфодієстерази, під впливом якої посилюється або ослаблюється перетворення ц.АМФ на неактивний 5'-АМФ. На активність же фосфодієстерази також впливають багато сполук — ендогенні і екзогенні. Так, її активність гальмується АТФ, пірофосфатом, теофіліном і кофейном. На її активність впливають і деякі гормони.

Розглянемо дані про роль ц.АМФ у секреції гормонів та в механізмі їх дії. Гіпоталамо-гіпофізарні гормони. Теофілін пригнічує активність фосфодієстерази, що збільшує кількість ц.АМФ у передній частці гілофізи, яка при цьому посилює секрецію СТГ [24]. Її величина дуже схожа з величиною секреції СТГ під впливом відповідного гіпоталамічного екстракту [89]. Ці дані дозволили припустити, що вивільнюючі фактори гіпоталамуса посилюють секрецію СТГ, збільшуючи

в передній частці гіпофіза кількість ц. АМФ. Привертає увагу, проте, що адреналін і глюкагон, які збільшують кількість ц. АМФ, секреції СТГ не змінюють.

Згодом було показано [110], що гіпоталамічні екстракти збуджують виділення гормонів передньої частки гіпофіза активацією в ній аденіліклази та збільшенням кількості ц. АМФ.

Відомо, що гіпофіз виділяє тиреотропний гормон під впливом відповідного вивільнюючого фактора гіпоталамуса. Нещодавно встановлено [104], що ізольований шурячий гіпофіз посилює виділення тиреотропного гормона також і під впливом дибутирил ц. АМФ або теофіліну, який збільшує кількість ц. АМФ. Додавання ж до середовища інкубації тироксину в дозі, достатній для гальмування секреції тиротропінвивільнюючого фактора гіпоталамуса, запобігає секреції тиреотропного гормона, секреція якого посилюється також і при додаванні до середовища інкубації адреналіну. При блокаді α -адренергічних рецепторів передньої частки гіпофіза фентоламіном, секреція тиреотропного гормона збуджується адреналіном навіть у дозі, яка без такої блокади не спричиняє жодного впливу на секрецію тиреотропного гормона. Пропранолол же, який блокує β -адренергічні рецептори передньої частки гіпофіза, значно ослаблює вплив навіть великої дози адреналіну на секрецію тиреотропного гормона.

Самі по собі фентоламін і пропранолол на секрецію цього гормона не впливають.

Стимуляція секреції тиреотропного гормона дибутирил ц. АМФ, теофіліном і адреналіном свідчить про участь ц. АМФ у секреції тиреотропного гормона. Вплив на секрецію цього гормона фентоламіну і пропранололу свідчить про наявність у відповідних клітинах передньої частки гіпофіза α -адренергічних рецепторів-інгібіторів секреції тиреотропного гормона і β -адренергічних рецепторів-стимуляторів її. Ці рецептори, очевидно, схожі з такими ж рецепторами в В-клітинах інсулярного апарату підшлункової залози.

Як можна уявити собі відношення між тиротропінвивільнюючим фактором гіпоталамуса і ц. АМФ у секреції тиреотропного гормона? Дані про вплив на секрецію цього гормона теофіліну і дибутирил ц. АМФ та про гальмування її під впливом тироксину в дозі, що гальмує секрецію тиротропінвивільнюючого фактора, дозволяють припустити, що ц. АМФ діє як медіатор останнього, аналогічно ролі цього медіатора в багатьох інших гормональних реакціях [94].

Очевидно, тиротропінвивільнюючий фактор гіпоталамуса збуджує аденіліклазу β -адренергічних рецепторів, що посилює утворення ц. АМФ, який через ряд біохімічних ланок зумовлює секрецію тиреотропного гормона.

Давно відомо, що АКТГ посилює в корі надниркових залоз синтез кортикостероїдів. Згодом було встановлено, що це відбувається завдяки тому, що під впливом АКТГ в корі надниркових залоз збільшується концентрація ц. АМФ. Ц. АМФ і сам посилює синтез кортикостероїдів [41, 47]. Їх синтез збільшується і при перфузії ізольованих надниркових залоз собак ц. АМФ [44], а також при внутрішньовенному введенні ц. АМФ щурам з видаленням гіпофізом [45]. Слід, проте, відзначити, що перфузія ц. АМФ крізь надниркові залози гіпофізектомованих собак викликає секрецію кортизолу значно меншу, ніж у інтактних тварин [44].

Ц. АМФ посилює біосинтез кортикостероїдів, активуючи в корі надниркових залоз фосфорилазну систему. Отже, відомо, що АКТГ активує аденіліклазу, що збільшує кількість ц. АМФ, який у свою чергу активує фосфорилазну систему, яка посилює біосинтез кортикостероїдів.

Ц. АМФ може вибірково стимулювати 11- β -гидроксилазу в надниркових залозах шляхом прямої активації мітохондріальних ферментних систем, або посиленням переносу стероїда або НАДФН₂ крізь мітохондріальну мембрану. Передбачається, що це відбувається при «гострому» впливі АКТГ на синтез стероїдів, а при «хронічному» його впливі воно опосередковується ц. АМФ, який посилює фосфороліз глікогену та утворення НАДФН₂. Ц. АМФ стимулює стероїдогенез навіть сильніше, ніж АКТГ [41, 92].

Стероїдогенний вплив АКТГ і ц. АМФ у корі надниркових залоз не припиняється при інкубації їх з трипсином, РНКазою і ДНКазою [37], але блокується пуроміцином та іншими інгібіторами білкового синтезу [30, 34]. Водночас представлені дані про те, що при значному збільшенні вмісту кетостероїдів під впливом АКТГ і ц. АМФ у досліджах *in vitro* спостерігається навіть гальмування синтезу білків [31]. Це дало підставу для припущення, що АКТГ стимулює синтез кортикостероїдів незалежно від активації білкового синтезу.

Лютетінізуючий гормон, як давно відомо, посилює утворення в жовтому тілі яєчника прогестерону. Ця дія лютетінізуючого гормона пов'язана, як згодом виявилось, зі збільшенням у жовтому тілі кількості ц. АМФ. Концентрація його в жовтому тілі за 15 хв інкубації його зрізів з лютетінізуючим гормоном збільшується в 20 разів [65, 66]. Отже, ц. АМФ є медіатором дії лютетінізуючого гормона на біосинтез прогестерону в жовтому тілі [38, 65].

Концентрація ц. АМФ водночас не змінюється в жовтому тілі під впливом АКТГ,

пролактину, глюкагону і адреналіну, і лютетінізуючий гормон ц. АМФ у жовтому тілі.

Стимуляція біосинтезу при активності фосфорилази в Лютетінізуючий гормон, а його синтез у зрізах сім'я ц. АМФ [87].

Вазопресин також втворюється [75, 76, 77] на досліді 1) його інкубація з вазопресином а в концентрації 100 мОд/мл міхура жаб з теофіліном, як осмотичного градієнта та до середовища інкубації, сприяє проникності епітеліальних клітин, показана також і в досліді з кролячих збирних каналів як і вазопресин. Подібно до інкубації [36].

Збільшення секреції вазопресину руслі або збільшенням ним балансом шурів, адреналіну в центрах в нирках шурів, у воді [90]. Зі збільшенням же в нирках для води корових сеп

Збільшення концентрації активності аденіліклази, як активності останньої не впливає

Окситонин [98], так і викликає й перше введення ад мують скорочення матки. Після лу вплив на матку окситоніну адреналіну посилюється дія матки, дибутирил ц. АМФ.

Катехоламіни посилюють ном. Їх ефект полягає у відт видно, опосередковується ц. А нійліклази катехоламінів.

Отже, адреналін викликає ц. АМФ. А при дальшому згод му перешкоджає достатня кіл ція знижує тонус, рухливість і

Глюкагон і адреналі рилазу. Цей останній процес ном аденіліклази, яка посилю таке саме посилення глікогенол

Крім посилення фосфор активність глікогенсинтетази, адреналіну і екзогенного ц. АМ лазу і глікогенсинтетази у пер під впливом глюкагону і адрен лежить дуже великою мірою в максимальний глікогеннегенез і і фосфоенолпіруватом, а ц. АМ цю реакцію [27, 28].

Печінка утворює глюкагоу кагоном і адреналіном через ц ці і під впливом глюкокортикої шення чутливості процесу глюк ють багато ефектів, що не ма лише посереднє відношення, м мовлює численні пермісивні еф

Інший шлях, яким перміс або чутливості аденіліклази. Т вій тканині тироксину [29] і гор

Наведені дані і про вплив ления ними транспорту амінок дження α -аміномасляної кислоти

тає увагу, проте, що адресні СТГ не змінюють. Ефекти збуджують виділення ендорфінів та збільшенням

їх впливом відповідного виділено [104], що ізольований мена також і під впливом ц.АМФ. Додавання ж до альмування секреції тиротропічного гормону, середовища інкубації аденогипофіза фентоламіном навіть у дозі, яка кресню тиротропічного гормону передньої частки гіпофізу на секрецію тиротропічного

цього гормону не впли-

на ц.АМФ, теофіліном і адреногормону. Вплив на частку про наявність у відповіді рецепторів-інгібіторів секвентуляторів її. Ці рецептори інсулярного апарата

найважливішим фактором гіпофіза про вплив на секрецію альмування її під впливом тиротропічного фактора, дозволяють логічно ролі цього медіатора

якщо збуджує аденіциклазу АМФ, який через ряд біохі-

мичних залоз синтез кортикостероїдів тому, що під впливом ц.АМФ. Ц.АМФ і сам потягає і при перфузії ізольованого введеному ц.АМФ та, що перфузія ц.АМФ крізь секрецію кортизолу значно

якщо в корі надниркових залоз активує аденіциклазу, що фосфорилазу систему, яка

лазу в надниркових залозах систем, або посиленням переробки. Передбачається, що це стероїди, а при «хронічному» ц.АМФ фосфорилазу глікогену та навіть сильніше, ніж АКТГ

кових залоз не припиняється але блокується пуроміцином очас представлений дані про впливом АКТГ і ц.АМФ у тварин білків [31]. Це дало підтвердження незалежно від

посилює утворення в жовтому гормону пов'язана, як згодом ц.АМФ. Концентрація його в жовтому гормоні збільшується ізольованого гормону на біосинтезу тілі під впливом АКТГ,

пролактину, глюкагону і адреналіну, які в інших тканинах її змінюють. З іншого боку, і лютеїнізуючий гормон, інактивований перекисом водню, не впливає на вміст ц.АМФ у жовтому тілі.

Стимуляція біосинтезу прогестерону *in vitro* відбувається не на шляху підвищення активності фосфорилази в жовтому тілі яєчника [65, 66].

Лютеїнізуючий гормон, як відомо, посилює синтез тестостерону в сім'яниках. Його синтез у зрізах сім'яників щурів посилюється також і з допомогою ц.АМФ [87].

Вазопресин також виявляє свій вплив через ц.АМФ. Таке твердження ґрунтується [75, 76, 77] на дослідженнях ізольованого міхура жаб, де показано, що: 1) його інкубація з вазопресином посилює трансепітеліальний осмотичний ток рідини, а в концентрації 100 мОд/мл вазопресин збільшує вміст ц.АМФ [12]; 2) інкубація міхура жаб з теофіліном, який інгібує фосфодіестеразу, веде до нагромадження осмотичного градієнта та до збільшення транспорту рідини і 3) ц.АМФ, доданий до середовища інкубації, спричиняє такий самий вплив, як і вазопресин — збільшує проникність епітеліальних клітин для води. Схожість ефектів вазопресину з ц.АМФ показана також і в досліді, проведеному на ссавцях. Ц.АМФ, доданий до ізольованих кролячих вбирних каналів нирок, збільшує їх проникність для води, так само як і вазопресин. Подібно до ц.АМФ діє й теофілін, доданий до середовища інкубації [36].

Збільшення секреції вазопресину, викликане зменшенням об'єму рідини в судинному руслі або збільшенням осмотичного тиску плазми, викликане негативним водним балансом щурів, вдвоє збільшує в нирках концентрацію ц.АМФ, що до її концентрації в нирках щурів, у яких секреція вазопресину пригнічувалась введенням води [90]. Зі збільшенням же концентрації вазопресину і ц.АМФ посилюється й проникність для води коркових сегментів шурячої нирки.

Збільшення концентрації ц.АМФ у нирках відбувається скоріше в результаті активації аденіциклази, ніж гальмування фосфодіестерази, оскільки вазопресин на активність останньої не впливає [90].

Окситоцин [98], так само як і ацетилхолін викликає скорочення матки. Його викликає й перше введення адреналіну. Але наступні його введення повністю гальмують скорочення матки. Після дії адреналіну та попереднього введення пропранололу вплив на матку окситоцину і ацетилхоліну не проявляється. Гальмівний вплив адреналіну посилюється додаванням до середовища, в якому міститься ізольована матка, дибутирил ц.АМФ.

Катехоламіни посилюють активацію аденіциклази в матці, обробленій естрогеном. Їх ефект полягає у відтворенні скорочення і гальмування матки. Останнє, очевидно, опосередковується ц.АМФ, який утворюється швидше після стимуляції аденіциклази катехоламінами.

Отже, адреналін викликає скорочення матки спочатку, поки йому не протистоят ц.АМФ. А при дальшому введенні адреналіну матка не скорочується тому, що цьому перешкоджає достатня кількість уже утвореного ц.АМФ. Висока його концентрація знижує тону, рухливість і скоротливу діяльність матки.

Глюкагон і адреналін. Вони посилюють глікогеноліз, активуючи фосфорилазу. Цей останній процес опосередковується активацією глюкагоном і адреналіном аденіциклази, яка посилює перетворення АТФ у ц.АМФ. Сам ц.АМФ викликає таке саме посилення глікогенолізу, як і ці гормони.

Крім посилення фосфорилювання глікогену, глюкагон і адреналін ослаблюють активність глікогенсинтетази, що доведено для глюкагону в печінці собак [10], а для адреналіну і екзогенного ц.АМФ — у печінці мишей [107]. Вплив ц.АМФ на фосфорилазу і глікогенсинтетазу в печінці може пояснити швидке виділення нею глюкози під впливом глюкагону і адреналіну. Але тривале підтримання рівня цукру крові залежить дуже великою мірою від інтенсивності глюконеогенезу. Реакція, що лімітує максимальний глюконеогенез з лактату або пірувату, розташована між піруватом і фосфоенолпіруватом, а ц.АМФ, через який діє глюкагон і катехоламіни, стимулює цю реакцію [27, 28].

Печінка утворює глюкозу з амінокислот. Цей процес також стимулюється глюкагоном і адреналіном через ц.АМФ [27, 61]. Глюконеогенез здійснюється у печінці і під впливом глюোকортикоїдів. Одним з механізмів його дії вважають підвищення чутливості процесу глюконеогенезу до дії ц.АМФ [32]. Хоч стероїди викликають багато ефектів, що не мають прямого відношення до дії ц.АМФ, або мають лише посереднє відношення, можливо, що збільшення чутливості до дії ц.АМФ зумовлює численні пермісивні ефекти глюোকортикоїдів [94].

Інший шлях, яким пермісивні гормони можуть діяти — це збільшення кількості або чутливості аденіциклази. Таким чином, видимо, зумовлені деякі ефекти в жировій тканині тироксину [29] і гормону росту [35].

Наведені дані і про вплив на глюконеогенез різних гормонів в результаті посилення ними транспорту амінокислот у клітини печінки. Глюкагон збільшує надходження α -аміномасляної кислоти (аналога амінокислот) в ізольовану шурячу печінку

в два рази. Такий самий вплив і ц.АМФ, а глюкагон проявляє свою дію через нього [18]. Глюкагон збільшує надходження α -аміномасляної кислоти в клітини печінки вже через 10 хв, але ще раніше, через 4 хв, в печінці збільшується в кілька раз кількість ц.АМФ [27]. Описаний транспортний ефект глюкагону і ц.АМФ не залежить від їх дії на глікогеноліз печінки [19].

Слід відночас відзначити, що адреналін у дозі, яка збільшує концентрацію ц.АМФ у 100 разів більше, ніж це необхідно для посилення глікогенолізу, не збільшує надходження амінокислот у печінку [19]. З іншого боку, гідрокортизон і інсулін збільшують надходження амінокислот у клітини печінки при незначній концентрації ц.АМФ [17]. Така неординарна дія різних гормонів, які збільшують концентрацію ц.АМФ на перехід амінокислот у клітини печінки, свідчить про те, що їх транспорт залежить не тільки від дії згаданих гормонів на ц.АМФ.

Глюконеогенез у печінці залежить також і від інтенсивності притоку до неї НЕЖК, який зумовлюється інтенсивністю їх мобілізації в жирових депо. Їх мобілізація викликається рядом контрінсулярних гормонів, які збільшують при цьому концентрацію ц.АМФ, який і сам посилює ліполіз. Це показано в шурячих нирках [51], зрізах печінки [40] та в ізольованій перфузованій печінці шурів [91, 105]. Як ми показали [3], утворення в печінці кетонівих тіл є функцією концентрації в ній НЕЖК. Отже, кетогенез регулюється непрямо зміною рівня ц.АМФ у жировій тканині. Але крім того, ц.АМФ стимулює кетогенез і прямо впливає на печінку. Цей ефект частково залежить від посилення ліполізу в печінці, викликаного ц.АМФ [9], але ще більшою мірою — в результаті стимуляції ним окислення НЕЖК в печінці [39, 43]. Глюкагон посилює обмін ацетилКоА меншою мірою частково, прискорюючи початкові етапи циклу Кребса [85].

Глюкагон і адреналін (а також ц.АМФ) здатні вибірково стимулювати синтез у печінці ензимів, наприклад тирозин- α -кетоглютарат трансамінази [103] і фосфорилюват карбоксиласи [108]. Цей ефект може відігравати деяку роль у глюконеогенезі печінки [108]. Нещодавно показано, що ц.АМФ *in vitro* збільшує фосфорилювання гістону в печінці телят [54] та в кролячих мозкових препаратах [69], що може свідчити про механізм індукції синтезу РНК.

Глюкагон і адреналін збільшують виділення печінкою калію [26]. Така ж дія і ц.АМФ [27, 74]. Виділення кальцію печінкою також посилюється гормонами і ц.АМФ [33]. Значення цих ефектів не з'ясоване.

Отже, описані ефекти глюкагону і адреналіну на печінку опосередковуються ц.АМФ, який і сам їх викликає. Проте поки що нема підстав твердити, що ц.АМФ є специфічним медіатором цих гормонів. Так, нещодавно виявлено [57], що така ж дія на глікогеноліз печінки, яка викликається ц.АМФ, зумовлюється й 3', 5'-тимідиномонופосфатом, хоч стимуляція виділення ним глюкози печінкою й нижча, ніж під впливом ц.АМФ.

Адреналін і глюкагон спричиняють певний вплив на м'язи також за участю ц.АМФ. Адреналін активує аденілциклазу в м'язах і збільшує рівень ц.АМФ. Це стосується м'язів різного виду та у різних видів ссавців і амфібій. З точки зору регуляції вуглеводного обміну, очевидно, найбільш важливе перетворення під впливом адреналіну глікогену на молочну кислоту. У м'язах посилюється глікогеноліз частково внаслідок активації фосфорилази [52], яка повністю залежить від рівня ц.АМФ [100], а частково в результаті пригнічення активності глікогенсинтетази [55], хоч у збільшенні утворення молочної кислоти беруть участь і стимуляція фосфоглюкомутази [8] і фосфофруктокінази [63]. Оскільки м'язи не містять глюкозо-6-фосфатази, то в кров надходить в основному молочна кислота, а не глюкоза. У печінці молочна кислота перетворюється на глюкозу, особливо інтенсивно в печінці діабетичних тварин [2].

Фізіологічна концентрація глюкагону не впливає на м'язи, але в більш високій концентрації він впливає на серцевий м'яз, так само як і адреналін. Обидва гормони активують аденілциклазу [56, 71] і збільшують вміст ц.АМФ [72] з схожими обмінними і функціональними наслідками [94].

Найбільш важливою фізіологічною властивістю адреналіну і глюкагону є посилення теплоутворення. Підвищення обміну речовин, викликане збудженням симпатичної нервової системи, відбувається в результаті різних ефектів, частина яких, очевидно, залучає й ц.АМФ. Слід, проте, відзначити, що адреналін посилює окислення глюкози в різних ізольованих тканинах і без опосередкування ц.АМФ. Так, у жировій тканині при запобіганні нагромадженню ц.АМФ і ліполітичної реакції на введення адреналіну пропранололом і нікотиновою кислотою, окислення глюкози не змінюється [11].

Глюкогон посилює активність аденілдиклазної системи і у людей. При цьому в плазмі крові і, особливо, в сечі збільшується кількість ц.АМФ [46].

Тиреотропний гормон та йодовані тиреоїдні гормони. Вище було відзначено, що секреція тиреотропного гормона зумовлена збільшенням кількості ц.АМФ у гіпофізі. Ц.АМФ або його дериват — дибутурил-ц.АМФ відтворює дію тиреотропного гормона на окислення глюкози, біосинтез фосфоліпідів [7, 78], ви-

ділення ¹²⁵ щитовидною залоз
кислот у білки щитовидної
синтез білків у щитовидній
лейцину і триптофану та об'є
при цьому специфічна актив
мулює синтез білків у щитов
тиреотропний гормон, у щит
щитовидної залози збільшує
тиреотропного гормону.

Секреція тироксину крізь щитовидну залозу криж сильніше при наявності в зріякій гальмує активність фосфору секретії тироксину.

Подовані тиреоїдні гормони не опосередковуються β -адренергічними системами — одна з припущень, що зміна серцевої прямої активації тиреоїдними

Висока концентрація три-
зу ц.АМФ [62], у жировій тка-
аденілциклази [53] та посилю-
ліполітичного впливу адренал-
впливу трийодтироніну [15].

Паратгормон і тисовано в механізмі дії паратгормону нирками. Після введення паратгормону гіперкальціємія після введення активізованого томованих тварин [82, 97] а гіпокальціємічний ефект не тільки активний паратгормон, а і ендогенний паратгормон [96] ратгормона, не залежить від і нового білка.

Яку роль відіграє ц.АМ кісткової тканині і в нирках? Прищиповидною залозою із ц.АМ тварин, тоді як введення щупи швидко і виразно збільшує кількість ц.АМ із секцією збільшує підвищення активності аденімона до кори нирок або взаємачиняє лише слабкий вплив на частину. Отже, обидва гормони різними діями на нирку реорідектованих щурів. Обшиляхом. Про пряму активність також й інші автори [16].

Під впливом пареттизмів
людей [46].

Про роль цАМФ у мех при введенні паратиреоїдого лась фосфотурія [20]; в сире Такий самий ефект виявився [101] — інгібітора фосфоліста

Наведені дані й про вплив ц.АМФ. Вміст кальцію в крові Теофілін, так само як і ізопроterenол, і вміст кальцію в крові збільшується й дія паратгормона збільшується при додаванні ізопроterenол, подібно до екзогенного і ендогенного тирозину [102].

лізація паратгормоном калію

он проявляє свою дію через дію кислоти в клітині печінки збільшується в кілька разів глюкагону і ц.АМФ не за-

яка збільшує концентрацію глікогену, не збільшує, гідрокортизон і інсулін при незначній концентрації збільшують концентрацію про те, що їх транспорт

енсивності притоку до неї з жирових депо. Їх мобілізують при цьому концентровано в шурячих нирках [51], у шурів [91, 105]. Як ми по-можемо концентрації в ній НЕЖК. ц.АМФ у жировій тканині. Але в печінку. Цей ефект частково ц.АМФ [9], але ще більшою в печінці [39, 43]. Глюкагон розкриваючи початкові етапи

прямово стимулювати синтез у глікогену [103] і фосфопіруват ролі у глюконеогенезі печінку фосфорилування гістону [56], що може свідчити про

ую калію [26]. Така ж дія і глюкагону і ц.АМФ

печінку опосередковуються підстав твердити, що ц.АМФ викликає [57], що така ж дія глюкагону і ц.АМФ

на м'язи також за участю збільшує рівень ц.АМФ. Це в і амфібії. З точки зору ре-перетворення під впливом глюкагону глікогенолізу частково збільшує від рівня ц.АМФ [100], синтетази [55], хоч у збіль-тимуляція фосфоглюкоматази ь глюкозо-6-фосфатази, то в жова. У печінці молочна кис- в печінці діабетичних тва-

а м'язи, але в більш високій і адреналін. Обидва гормони ц.АМФ [72] з схожими обмінни-

реналіну і глюкагону є поси-ликане збудженням симпатич-ефектів, частина яких, оче-адреналін посилює окислення ування ц.АМФ. Так, у жирополітичної реакції на введен-окислення глюкози не зміню-

емі у людей. При цьому в ц.АМФ [46].

тиреотропні гормони. мона зумовлена збільшенням — дибутірил-ц.АМФ відтворює синтез фосфоліпідів [7, 78], ви-

ділення I^{125} щитовидною залозою мишей [109] та сприяє *in vitro* включенню аміно-кислот у білки щитовидної залози [106]. Чотириденне введення ц.АМФ [79] збільшує синтез білків у щитовидній залозі мишей, у два рази збільшує включення в білки лейцину і триптофану та об'єм щитовидної залози. Невідомо, проте, чи посилюється при цьому специфічна активність щитовидної залози. Ц.АМФ також і *in vitro* сти-мулює синтез білків у полірибосомах щитовидної залози [58]. Ц.АМФ, так само як і тиреотропний гормон, у певних дозах викликає розвиток зоба. При цьому фолікули щитовидної залози виявляються значно ширше при дії ц.АМФ, ніж під впливом тиреотропного гормону.

Ц.АМФ діє на щитовидну залозу прямо, тоді як його вплив зберігається й після блокади тиреотропного гормону введенням тироксину.

Секреція тирокальцитоніну посилюється, як відомо, при пропусканні крізь щитовидну залозу крові із злегка збільшеною кількістю кальцію, але значно сильніше при наявності в крові дибутірил ц.АМФ [14], глюкагону [6] або теофіліну, який гальмує активність фосфодіестерази ц.АМФ. Ці дані свідчать про роль ц.АМФ у секреції тирокальцитоніну.

Йодовані тиреоїдні гормони активують аденіліциклазу в м'язі серця. Цей ефект не опосередковується β -адренергічними рецепторами. В серці виявлені дві окремі аденіліциклазні системи — одна реагує на тироксин, а друга — на норадреналін. Можна припустити, що зміна серцевої діяльності при гіпертиреозі частково залежить від прямої активації тиреоїдними гормонами міокардіальної аденіліциклази [56].

Висока концентрація трийодтироніну в деяких тканинах гальмує фосфодіестеразу ц.АМФ [62], у жировій тканині посилює ліполіз, можливо, підвищуючи активність аденіліциклази [53] та посилюючи її чутливість в епідидимальній жировій тканині до ліполітичного впливу адреналіну. Пуроміцин і циклогексимід не гальмують цього впливу трийодтироніну [15].

Паратгормон і тирокальцитонін. За останні роки багато було з'ясовано в механізмі дії паратгормону на резорбцію кальцію в кістках і на виділення фосфору нирками. Попереднє введення актиноміцину *D* запобігає розвитку під впливом паратгормону гіперкальцемії, але не фосфатурії [25, 68, 81, 95, 96]. Через 8 год після введення актиноміцину *D* паратгормон не мобілізує кальцію у паратиреоїдектомованих тварин [82, 97], а тирокальцитонін у таких самих тварин викликає свій гіпокальцемічний ефект не тільки через 4 год після введення актиноміцину *D*, коли ще активний паратгормон, але й через 8—12 год, коли вже не діє як екзогенний, так і ендогенний паратгормон [96]. Отже, дія тирокальцитоніну, на відміну від дії паратгормону, не залежить від генетичного механізму, що залучає утворення нової РНК і нового білка.

Яку роль відіграє ц.АМФ в механізмі дії паратгормону і тирокальцитоніну у кістковій тканині і в нирках? У 1967 р. було показано [20], що у шурів з видаленою прищитовидною залозою із сечею виділяється значно менше ц.АМФ, ніж у інтактних тварин, тоді як введення шурам з видаленою прищитовидною залозою паратгормона швидко і виразно збільшує кількість ц.АМФ у крові. Слідом за збільшенням виділення ц.АМФ із сечею з'являється й фосфатурія. Ті самі автори [21] виявили значне підвищення активності аденіліциклази вже через хвилину після додавання паратгормона до кори нирок або вазопресину до їх мозкової частини. Але паратгормон спричиняв лише слабкий вплив на мозкову частину нирок, а вазопресин — на коркову їх частину. Отже, обидва гормони швидко посилюють активність аденіліциклази в анатомічно різних ділянках нирок та збільшують виділення із сечею ц.АМФ у паратиреоїдектомованих шурів. Обидва гормони виявляють свій вплив на нирки прямим шляхом. Про пряму активацію аденіліциклази в корі нирок паратгормоном повідомили також й інші автори [16, 67, 73, 84].

Під впливом паратгормону кількість ц.АМФ збільшується в плазмі крові й у людей [46].

Про роль ц.АМФ у механізмі дії паратгормону свідчать і результати, одержані при введенні паратиреоїдектомованим шурам дибутірил ц.АМФ. У тварин розвинулась фосфатурія [20]; в сироватці крові людей збільшився вміст кальцію [83, 102]. Такий самий ефект виявився й під впливом введення цим тваринам теофіліну [101] — інгібітора фосфодіестерази ц.АМФ [13].

Наведені дані й про прямий вплив паратгормону на кісткову тканину через ц.АМФ. Вміст кальцію в крові прямо залежить від вмісту в кістковій тканині ц.АМФ. Теофілін, так само як і ізопротеренол, який посилює активність аденіліциклази, збільшують і вміст кальцію в крові у паратиреоїдектомованих шурів. При цьому стимулюється й дія паратгормону [101]. Активність аденіліциклази у кістковому гомогенаті збільшується при додаванні до середовища інкубації паратгормону [21]. Теофілін і ізопротеренол, подібно до паратгормону, запобігають гіпокальцемічному ефекту екзогенного і ендогенного тирокальцитоніну у інтактних і паратиреоїдектомованих шурів [102].

На підставі наведених даних висловлюється припущення [101] про те, що мобілізація паратгормоном кальцію в кістках відбувається в результаті підвищення

активності аденіліциклази, а гіпокальцемічний ефект тирокальцитоніну — в результаті посилення активності фосфодіестерази.

Про роль ц.АМФ у механізмі дії паратгормона свідчать і такі дані [83]. Автори після 12—16-годинної інфузії дибутірил ц.АМФ щурами з видаленими щитовидною і прищитовидною залозами виявили в плазмі крові значно більший вміст кальцію і менший — фосфору, ніж у контрольних тварин. Причому, інтенсивність ефекту була така сама, як і при введенні паратгормона. Цей ефект посилюється при одночасному введенні теофіліну і сильно гальмується при одночасному введенні тирокальцитоніну. Вплив дибутірил ц.АМФ на сечову екскрецію кальцію, фосфору, гідроксипроліну також був схожий з дією паратгормона, а тирокальцитонін запобігав впливу кальцію на гідроксипролін.

Під впливом дибутірил ц.АМФ збільшується ресорбція кістки і в тканинній культурі [99]. Можна припустити, що дія паратгормона на кісткову тканину також опосередковується ц.АМФ. Це припущення було доведене [22] тим, що паратгормон активує аденіліциклазу в самій кістковій тканині. Автори виявили в черепному склепінні плода щурів ц.АМФ, хоч у базальних умовах його кількість була дуже малою. Великі дози фтористого натрію сильно активують аденіліциклазу в клітинах ссавців. Очищений бичачий паратгормон, доданий до середовища інкубації, викликає приблизно дворазову стимуляцію аденіліциклази кістки, причому значна стимуляція виявляється вже протягом 30 сек після додавання гормону. Паратгормон активує ензим до 25% максимальної активності, викликаній фтористим натрієм.

Активність аденіліциклази виявилась прямою функцією логарифма концентрації паратгормона, дослідженого в межах 0,5—25 мг/мл. Кип'ятіння інактивує ензим за 5 хв. При цьому не каталізується перетворення АТФ на ц.АМФ.

Аденіліциклаза в черепному склепінні плода активується лише паратгормоном, а не АКТГ, тиреотропним гормоном, вазопресинном, адреналіном, глюкагоном, СТГ, лютеїнізуючим гормоном, фолікулостимулюючим гормоном і гістаміном, хоч усі вони в інших тканинах стимулюють аденіліциклазу [86]. З іншого боку, паратгормон стимулює аденіліциклазу лише кори нирок, але не мозку, серця, селезінки, кори надниркових залоз, ізольованої жирової тканини. Лише фтористий натрій активує аденіліциклазу в усіх цих тканинах.

При відсутності в середовищі інкубації Mg аденіліциклаза не виявляється. При оптимальній її концентрації хлористий кальцій у кінцевій концентрації 10^{-2} — 10^{-4} моль гальмує активність ензиму навіть при додаванні паратгормона і фтористого натрію.

Аденіліциклаза кістки не змінюється 3', 5'-гуанозин монофосфатом, простагландином E_1 , який може гальмувати аденіліциклазу в жирових клітинах, міхурі жаб [36]; або фентоланіном і пропранололом, які блокують α - і β -адренергічні рецептори.

Тирокальцитонін гальмує розсмоктування кістки [59] і запобігає гіперкальцемічній реакції на паратгормон або дибутірил ц.АМФ, введені паратиреоїдектомованим або тиреопаратиреоїдектомованим щурам [83, 102]. Ці дані показують, що тирокальцитонін гальмує реакцію на паратгормон на рівні після утворення ц.АМФ. Але тирокальцитонін не гальмує базальну активність аденіліциклази і стимуляторну реакцію на паратгормон і фтористий натрій.

У черепному склепінні плода щурів тирокальцитонін не впливає на аденіліциклазу і фосфодіестеразу ц.АМФ. Не впливає на фосфодіестеразу ц.АМФ черепного склепіння плода щурів і паратгормон, який активує аденіліциклазу не тільки в кістках плода, але й в кістках дорослих щурів. Так само діє й фтористий натрій.

Проте механізм дії паратгормона і ц.АМФ, очевидно, не ідентичний. Так, на протилежність першому, який гальмує пірофосфатазну активність лише у присутності кальцію, дибутірил ц.АМФ активний, як інгібітор у присутності та у відсутності кальцію в середовищі.

Дані про активацію паратгормоном аденіліциклази в кістці підкріплюють припущення, що ц.АМФ є медіатором дії цього гормону.

Отже встановлено, що паратгормон специфічно стимулює аденіліциклазу в двох органах-мішенях — кістках і нирках. Специфічність і швидкість цієї реакції роблять цілком імовірним, що активація аденіліциклази є істотною первинною дією паратгормона. Виявлення гормонально чутливої аденіліциклази в кістках і нирках допомагає пояснити дію гормону на дві різні тканини одним механізмом.

Інсулін. Як було раніше нами відзначено [4], на секрецію інсуліну впливають різні гормони, а також ц.АМФ. Згодом було встановлено, що секреція інсуліну підвищується при стимуляції в В-клітинах інсулярного апарата підшлункової залози β -адренергічних рецепторів, в яких збільшується кількість ц.АМФ, та знижується при стимуляції α -адренергічних рецепторів, в яких зменшується кількість ц.АМФ. Зокрема, катехоламіни в β -адренергічних рецепторах активують аденіліциклазу, а в α -адренергічних рецепторах, навпаки, ослаблюють її активність.

Але виявилось, що приток глюкози до В-клітин інсулярного апарата, який збільшує секрецію інсуліну, також ослаблює активацію аденіліциклази та зменшує кількість ц.АМФ [5]. Отже, глюкоза (вірніше, якісь неідентифіковані її продукти обміну) посилює секрецію інсуліну незалежно від присутності ц.АМФ. Водночас було

встановлено, що ц.АМФ і його свій вплив лише в присутності

Є також дані про роль в'язаний з аналізом механізмів фічності дії гормонів і буде пр

1. Абакумова О. Ю., Фе
2. Генес С. Г. — Патогенез
3. Генес С. Г. — Патогенез
4. Генес С. Г. — Фізіол. жу
5. Atkins T., Matty A.
6. Avioli L. et al. — Am. J.
7. Bastonsky C., McKee
8. Bevit A., Mohme-L.
- 1967, 69, 213.
9. Bewsher P., Ashme
10. Bishop J., Larner J.
11. Bray G., Goodman F.
12. Butcher R., Ho R.
- 240, 4515.
13. Butcher R., Sutherl
14. Care A., Gitelman H.
15. Challoner D., Allen
16. Dousa T., Kyghlik L.
17. Chambers J., Georg
18. Chambers J., Georg
19. Chambers J., Georg
20. Chase L., Aurbach G.
21. Chase L., Aurbach G.
22. Chase L., Fedak S. J.
23. Davoren P., Sutherl
24. Ebert K., Heinike D.
25. Eisenstein R., Pass
26. Ellis S. — Pharmacol. rev
27. Exton J., Park C. — Ad
28. Exton J., Park C. — J.
29. Fain J. — Endocrinol., 199
30. Ferguson J. — J. Biol. C
31. Ferguson J., Morita
32. Friedman N., Exton
- 29, 113.
33. Friedman N., Park C
34. Garren L., Davis W.
35. Goodman H. — Endocrin
36. Grantham J., Orloff
37. Halkerson I., Feinst
38. Hall P., Koritz S. — Fe
39. Harden D., Dixon C.
40. Haynes R. — Advances e
41. Haynes R., Koritz S.
42. Hechter O., Yochina
- 122, 449.
43. Heimbarg M., Weinst
44. Hilton J., Krueshi O
- 68, 908.
45. Imura H., Matsukar
- ka T. — Endocrinol., 1965, 7
46. Kaminsky N., Brada
- Liddle G. — J. Clin. Inves
47. Karaboyas G., Koriti
48. Karaboyas G., Koriti
49. Khairallah E., Pitot
50. Kleiner L., Chi G., F
51. Krebs H. — Proc. roy. soc.
52. Krebs E., Lange R., F
53. Krishna C., Hynie S.

тирокальцитоніну — в результаті

свідчать і такі дані [83]. Автори рами з видаленими щитовидною значно більший вміст кальцію і чому, інтенсивність ефекту була ефект посилюється при одночасночасному введенні тирокальцитоніну кальцію, фосфору, гідроксид тирокальцитонін запобігав впли-

ресорбція кістки і в тканинний она на кісткову тканину також едене [22] тм, що паратгормон гори виявили в черепному скле- юго кількість була дуже малою. енілциклазу в клітинах ссавців. ища інкубації, викликає при- причому значна стимуляція ви- на. Паратгормон активує ензим м натрієм.

ицією логарифма концентрації Кип'ятіння інактивує ензим за на ц.АМФ.

тимується лише паратгормоном, адреналіном, глюкагоном, СТГ, ном і гістаміном, хоч усі вони іншого боку, паратгормон сти- серця, селезінки, кори наднир- ористий натрій активує аденіл-

іліциклаза не виявляється. При вій концентрації 10^{-2} — 10^{-4} моль итормона і фтористого натрію. на монофосфатом, простаглан- рових клітинах, міхурі жаб [36]; -адренергічні рецептори.

[59] і запобігає гіперкальците- , введені паратиреоїдктомови- . Ці дані показують, що тиро- і після утворення ц.АМФ. Але іліциклази і стимуляторну реак-

ін не впливає на аденіліцикла- стеразу ц.АМФ черепного скле- іліциклазу не тільки в кістках і фтористий натрій.

идно, не ідентичний. Так, на активність лише у присутності присутності та у відсутності

в кістці підкріплюють припу-

тимулює аденіліциклазу в двох швидкість цієї реакції роблять юю первинною дією паратгорм- в кістках і нирках допомагає змом.

а секрецію інсуліну впливають ено, що секреція інсуліну під- апарата підшлункової залози ть ц.АМФ, та знижується при ться кількість ц.АМФ. Зокре- аденіліциклазу, а в α -адре-

і інсулярного апарата, який і аденіліциклази та зменшує дентифіковані її продукти об- ності ц.АМФ. Водночас було

встановлено, що ц. АМФ і гормони, які впливають на секрецію інсуліну, проявляють свій вплив лише в присутності глюкози [5].

Є також дані про роль ц.АМФ у механізмі дії інсуліну. Проте їх розгляд по- в'язаний з аналізом механізму дії контрінсулярних гормонів та з питаннями специ- фічності дії гормонів і буде представлений окремо.

Література

1. Абакумова О. Ю., Федорова Н. А.—Вопросы мед. химии, 1970, XVI, 1, 3.
2. Генес С. Г.—Патогенез сахарного диабета, Харьков, 1940.
3. Генес С. Г.—Патогенез и лечение сахарного диабета, Харьков — Киев, 1944.
4. Генес С. Г.—Физиол. журн. АН УРСР, 1971, XVII, 6, 837.
5. Atkins T., Matty A.—J. Endocrinol., 1971, 51, 67.
6. Avioli L. et al.—Am. J. Physiol., 1969, 216, 939.
7. Bastonsky C., McKenzie J.—Am. J. Physiol., 1967, 213, 753.
8. Beviz A., Mohme-Lundholm E., Svedmyr N.—Acta physiol. Scand., 1967, 69, 213.
9. Bewsher P., Ashmore J.—Biochem. biophys. res. commun., 1966, 24, 431.
10. Bishop J., Larner J.—J. Biol. Chem., 1967, 242, 1354.
11. Bray G., Goodman H.—J. Lipid Res., 1968, 9, 714.
12. Butcher R., Ho R., Meng H., Sutherland E.—J. Biol. Chem., 1965, 240, 4515.
13. Butcher R., Sutherland E.—J. Biol. Chem., 1962, 237, 1244.
14. Care A., Gitelman H.—J. Endocrinol., 1968, 41, XXI.
15. Challoner D., Allen D.—Metabolism, 1970, 19, 480.
16. Dousa T., Kyghlik I.—Biochem. biophys. acta, 1968, 158, 484.
17. Chambers J., Georg R., Bass A.—Molec. pharmacol., 1965, 1, 66.
18. Chambers J., Georg R., Bass A.—Endocrinol., 1968, 83, 1185.
19. Chambers J., Georg R., Bass A.—Endocrinol., 1970, 87, 366.
20. Chase L., Aurbach G.—Proc. nat. acad. sci. USA, 1967, 58, 518.
21. Chase L., Aurbach G.—Science, 1968, 159, 545.
22. Chase L., Fedak S., Aurbach G.—Endocrinol., 1969, 84, 76.
23. Davoren P., Sutherland E.—J. Biol. Chem., 1963, 238, 3016.
24. Ebert K., Heinike D.—Nature, 1967, 215, 1382.
25. Eisenstein R., Passavey M.—Proc. soc. exp. biol. med., 1964, 117, 77.
26. Ellis S.—Pharmacol. rev., 1956, 8, 485.
27. Exton J., Park C.—Advances enzym. regulat., 1968, 6, 391.
28. Exton J., Park C.—J. Biol. Chem., 1969, 244, 1424.
29. Fain J.—Endocrinol., 1968, 82, 825.
30. Ferguson J.—J. Biol. Chem., 1963, 238, 3754.
31. Ferguson J., Morita G., Mendelson L.—Endocrinol., 1967, 80, 521.
32. Friedman N., Exton J., Park C.—Biochem. biophys. res. commun., 1967, 29, 113.
33. Friedman N., Park C.—Proc. nat. acad. sci. USA, 1968, 61, 504.
34. Garren L., Davis W., Crocco R. et al.—Science, 1966, 152, 1386.
35. Goodman H.—Endocrinol., 1968, 82, 1027.
36. Grantham J., Orloff J.—Am. J. Med., 1967, 42, 757.
37. Halkerson I., Feinstein M., Hechter O.—Endocrinol., 1968, 83, 61.
38. Hall P., Koritz S.—Feder. Proc., 1965, 24, 320.
39. Harden D., Dixon C., Heimberg M.—J. Biol. Chem., 1969, 244, 2278.
40. Haynes R.—Advances enzym. regulat., 1965, 3, 111.
41. Haynes R., Koritz S., Peron F.—J. Biol. Chem., 1959, 234, 1421.
42. Hechter O., Yochinaga K., Halkerson I. et al.—Arch. biochem., 1967, 122, 449.
43. Heimberg M., Weinstein I., Kohout M.—J. Biol. Chem., 1969, 244, 5131.
44. Hilton J., Krueshi O., Nedeljkovic R., Scian L.—Endocrinol., 1961, 68, 908.
45. Imura H., Matsukara Sh., Matsuyama H., Setsuda T., Miya- ka T.—Endocrinol., 1965, 76, 933.
46. Kaminsky N., Bradus A., Hardman J., Ginn H., Sutherland E., Liddle G.—J. Clin. Invest., 1969, 48, Abstr. 42a.
47. Karaboyas G., Koritz S.—Biochemistry, 1965, 4, 462.
48. Karaboyas G., Koritz S.—Biochem. biophys. acta, 1965, 100, 600.
49. Khairallah E., Pitot H.—Biochem. biophys. res. commun., 1967, 29, 269.
50. Kleiner L., Chi G., Friedberg S. et al.—J. Biol. Chem., 1962, 237, 1239.
51. Krebs H.—Proc. roy. soc. biol., 1964, 150, 545.
52. Krebs E., Lange R., Kempf R., Riley H.—Pharmacol. rev., 1965, 18, 163.
53. Krishna C., Hynie S., Brodie B.—Proc. nat. acad. sci. Wash., 1968, 59, 884.

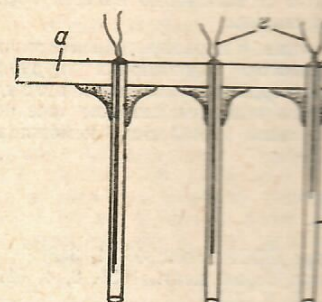
54. Langan T.—Science, 1968, 162, 579.
55. Lerner J.—Trans. N. Y. acad. sci., 1966, 29, 192.
56. Levey G., Epstein S.—Circ. res., 1969, 24, 151.
57. Levine R., Washington A.—Endocrinol., 1970, 87, 377.
58. Lissitzky S., Mante S., Attali J., Cartenzon G.—Biochem. biophys. res. commun., 1969, 35, 1137.
59. Mac Intyre I.—Proc. roy. soc. biol., 1968, 170, 49.
60. Makman M., Sutherland E.—Endocrinol., 1964, 75, 127.
61. Mallette L., Exton J., Park C.—J. Biol. Chem., 1969.
62. Mandel L., Kuehl F.—Biochem. biophys. res. commun., 1967, 28, 13.
63. Mansour T.—Pharmacol. rev., 1966, 18, 173.
64. Mansour T., Mansour J.—J. Biol. Chem., 1962, 237, 629.
65. Marsh J., Butcher R., Savard K., Sutherland E.—J. Biol. Chem., 1966, 241, 5436.
66. Marsh J., Savard K.—J. Biol. Chem., 1964, 239, 1.
67. Melson C., Chase L., Aurbach G.—Clin. Res., 1968, 16, 272.
68. Milhaud G., Mouktar M., Cherian A., Perault A.—C. R. soc. biol., 1964, 259, 896.
69. Miyamoto E., Kuo J., Greengard P.—Science, 1969, 165, 63.
70. Murad F., Chi G., Rall T. et al.—J. Biol. Chem., 1962, 237, 1233.
71. Murad F., Vaughan M.—Biochem. pharmacol., 1969, 18, 1129.
72. Namm D., Mayer J.—The pharmacologist, 1968, 10, 145.
73. Nagada, Rasmussen H.—Biochemistry, 1968, 7, 3728.
74. Northrop G.—J. Pharmacol. exp. ther., 1968, 149, 22.
75. Orloff J., Handler J.—J. clin. inv., 1962, 41, 702.
76. Orloff J., Handler J.—Am. J. Med., 1964, 36, 686.
77. Orloff J., Handler J.—Am. J. Med., 1967, 42, 757.
78. Pastan I., Macchia V.—J. Biol. Chem., 1967, 242, 5151.
79. Pisarev M., Groot L., Wilber J.—Endocrinol., 1970, 87, 339.
80. Pohl S., Birnbaumer L., Rodbell J.—Science, 1969, 164, 566.
81. Raiss L., Niemann I.—Nature, 1967, 214, 486.
82. Rasmussen H., Arnaud G., Hawker O.—Science, 1964, 134, 1019.
83. Rasmussen H., Pechter M., Fast O.—J. clin. invest., 1968, 47, 1843.
84. Rasmussen H., Tennenhouse A.—Proc. nat. acad. sci. USA, 1967, 59, 1364.
85. Regen D., Terrell E.—Biochem. biophys. acta, 1968, 170, 95.
86. Robinson G., Butcher R., Sutherland E.—Ann. Rev. biochem., 1968, 37, 149.
87. Sandler R., Hall P.—Endocrinol., 1966, 79, 647.
88. Sattin A., Rall T.—Fed. proc., 1967, 26, 707.
89. Schonfield S.—Biochem. J., 1967, 103, 331.
90. Senft G.—Arch. pharmacol. exper. Pathol., 1968, 259, 117.
91. Struck E., Ashmore J., Wieland O.—Advances enzym. regulat., 1966, 4, 219.
92. Studsinski G., Grant I.—Nature, 1962, 193, 1075.
93. Sutherland E., Rall T., Menon T.—J. Biol. Chem., 1962, 237, 1220.
94. Sutherland E., Robinson G., Butcher R.—Circulation, 1968, 37, 279.
95. Talmage R., Cooper G.—Neuen schwander J. gen. compar. Endocrinol., 1965, 5, 475.
96. Tashjian A.—Endocrinology, 1965, 77, 375.
97. Tashjian A., Ontjes D.—Godfriend Biochem. biophys. res. commun., 1964, 16, 209.
98. Triner L., Oveiweg N., Nahas G.—Nature, 1970, 225, 5229, 282.
99. Vaes G.—Nature, 1968, 219, 939.
100. Walsh A., Perkins J., Krebs E.—J. Biol. Chem., 1968, 243, 3763.
101. Wells H., Lloyd W.—Endocrinol., 1967, 81, 139.
102. Wells H., Lloyd W.—Endocrinol., 1968, 82, 468; 83, 521.
103. Wicks W.—Science, 1968, 160, 997.
104. Wilber J., Feake G., Utiger R.—Endocrinol., 1969, 84, 758.
105. Williamson J., Kreiberg R., Felts P.—Diabetes, 1968, 17, 194.
106. Wilson B.—Endocrinol., 1968, 83, 877.
107. Wulf H., Hers H.—Europ. J. Biochem., 1967, 2, 57.
108. Yeung D., Oliver I.—Europ. J. Biochem., 1968, 6, 552.
109. Zakariya C., Bastonsky C., McKenzie J.—Endocrinol., 1969, 84, 1310.
110. Zor U., Kaneko T., Schneider H., McCann S., Field J.—J. Clin. invest., 1969, 48, 93a.

Надійшла до редакції
5.1 1972 р.

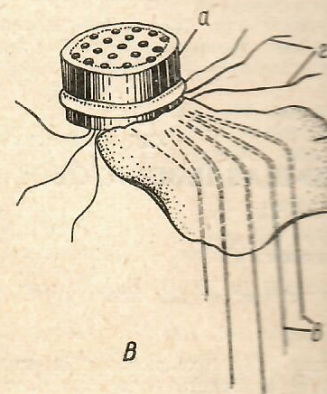
МОДИФІКАЦІЯ МЕ ПІДКОРКО

Лабораторія фізіології підкорки

Протягом ряду років ми
ленням електродів у різні глибини
способі вживлення не треба пр
леного електрода окремо, модел
операції. Цей метод дозволяє в



A



B

тродів (5, 10, 15), витравивши і
ного електрода.

Проте цей метод придатний
(понад 1 мм³), що не потребує д

Принцип запропонованої м
пов'язані з вживленням електр
ті (фантомі), який імітує дорса